

# Prematür Akut Koroner Sendrom Hastalarında Yüksek Serum İnterlökin-17A Düzeyi

## Elevated Serum Interleukin 17A Level in Patients with Premature Acute Coronary Syndrome

Bülent DEMİR,<sup>a</sup>  
İsmail ÜNĞAN,<sup>a</sup>  
Ersan OFLAR,<sup>a</sup>  
Vüsal KHANKISHIYEV,<sup>a</sup>  
Osman PİRHAN,<sup>a</sup>  
Esra DEMİR,<sup>b</sup>  
Hanefi ÖZBEK,<sup>c</sup>  
Osman KARAKAYA<sup>a</sup>

<sup>a</sup>Kardiyoloji Kliniği,  
<sup>b</sup>İç Hastalıklar Kliniği,  
Bakırköy Dr. Sadi Konuk Eğitim ve  
Araştırma Hastanesi,  
<sup>c</sup>Tıbbi Farmakoloji AD,  
İstanbul Medipol Üniversitesi  
Tıp Fakültesi, İstanbul

Geliş Tarihi/Received: 23.02.2015  
Kabul Tarihi/Accepted: 28.04.2015

Yazışma Adresi/Correspondence:  
Bülent DEMİR  
Bakırköy Dr. Sadi Konuk Eğitim ve  
Araştırma Hastanesi,  
Kardiyoloji Kliniği, İstanbul,  
TÜRKİYE/TURKEY  
drbdmr06@hotmail.com

**ÖZET Amaç:** Prematür akut koroner sendrom geçiren hastalarda serum interlökin (IL)-17A düzeyinin değerlendirilmesidir. **Gereç ve Yöntemler:** Aralık 2013-Ocak 2015 tarihleri arasında hastanemiz acil servisine başvuran ve akut koroner sendrom tanısı alan 45 yaş altında, ardışık seçilen 45 (35 erkek, 10 kadın, ortalama yaş; 39,6±3,85 yıl) hasta, prematür akut koroner sendrom hasta grubu olarak alındı. Koroner anjiyografi sonucu normal koroner arter olarak saptanan ve ardışık seçilen 35 (19 erkek, 16 kadın, ortalama yaş 40,1±3,37 yıl) hasta ise kontrol grubu olarak belirlendi. Prematür hasta grubunda koroner lezyonların yaygınlığını belirlemek için ise Syntax skoru hesaplandı. Serum IL-17A düzeyleri ELISA yöntemi ile belirlendi. **Bulgular:** Hasta grubunda erkek cinsiyet ve sigara içiciliği kontrol grubuna göre daha yüksek idi (Her ikisi için; p<0,05). Koroner arter hastalığı için aile öyküsü varlığı kontrol grubunda hasta grubuna göre istatistiksel anlamlı olarak daha yüksek bulundu (p=0,003). Plazma trigliserid düzeyi, beyaz küre sayısı, nötrofil sayısı, nötrofil/lenfosit oranı hasta grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel anlamlı olarak yüksek saptandı (hepsi için p<0,05). Fakat plazma HDL düzeyi, hasta grubunda kontrol grubuna göre düştü (p=0,001). Serum IL-17A düzeyi hasta grubunda kontrol grubuna göre daha yüksekti (sırasıyla; 2,0±1,88 pg/mL, 0,9±1,86 pg/mL, p=0,0001). Fakat hs-CRP düzeyi açısından iki grup arasında istatistiksel anlamlılık saptanmadı (sırasıyla; 4,4±5,61 mg/L, 2,7±6,19 mg/L, p=0,050). **Sonuç:** IL-17A proinflatuar özelliği ile prematür akut koroner sendrom gelişiminde rol oynayabilir.

**Anahtar Kelimeler:** Akut koroner sendrom; interlökin-17; inflamasyon; koroner anjiyografi

**ABSTRACT Objective:** To evaluate serum interleukin (IL)-17A level in patients with premature acute coronary syndrome. **Material and Methods:** Forty-five consecutive patients younger than 45 years (35 males, 10 females, mean age 39.6±3.85 years) admitted to our emergency service and diagnosed with acute coronary syndrome between December 2013 and January 2015 formed the premature acute coronary syndrome group. Thirty-five consecutive subjects with normal coronary arteries on coronary angiography (19 males, 16 females, mean age; 40.1±3.37 years) formed the control group. Syntax score was calculated to determine the extent of coronary lesions in the patient group. Serum IL-17A level was determined by the ELISA method. **Results:** Males and smokers had a significantly higher percentage in the patient group (for both, p<0.05). The control group had a significantly more common family history of coronary artery disease (p=0.003). Plasma triglyceride, white blood cell count, neutrophil count, neutrophil/lymphocyte ratio were significantly greater in the patient group (for all, p<0.05). Plasma HDL was significantly lower in the patient group (p=0.001). Serum IL-17A was significantly higher in the patient group (2.0±1.88 pg/mL, 0.9±1.86 pg/mL, respectively; p=0.0001). Both groups were similar with respect to serum hs-CRP (4.4±5.61 mg/L, 2.7±6.19 mg/L, respectively; p=0.050). **Conclusion:** IL-17A, with its proinflammatory properties, may play a role in premature acute coronary syndrome.

**Key Words:** Acute coronary syndrome; interleukin-17; inflammation; coronary angiography

doi: 10.5336/cardiosci.2015-44447

Copyright © 2015 by Türkiye Klinikleri

Türkiye Klinikleri J Cardiovasc Sci 2015;27(2):53-60

**K**oroner arter hastalığı, bazı hastalarda ailevi hiperlipidemiler gibi sekonder nedenler bulunmamasına rağmen erken yaşlarda görülmekte ve klinik bulgu vermektedir. Erken yaşta aterosklerozun saptandığı bu hastalığa “prematür koroner arter hastalığı” adı verilmektedir.<sup>1</sup> Prematür koroner arter hastalığı genç hasta popülasyonu olduğu için bu hastaların erken tanısı ve tedavisi çok önemlidir. Bu yüzden prematür koroner arter hastalığının patogenezinin aydınlatılmasına ihtiyaç vardır.

Ateroskleroz, patogenezinde inflamasyonun rol oynadığı kronik bir hastalıktır.<sup>2</sup> İnflamasyon aterosklerozun başlangıcında, progresyonunda ve akut koroner sendrom gibi ateroskleroz komplikasyonlarının gelişmesinde önemli rol oynamaktadır.<sup>3</sup> İnterlökün (IL)-17A, yardımcı T-hücreleri 17 (T-helper 17) tarafından sentezlenen nispeten yeni bir sitokindir.<sup>4</sup> IL-17A proinflamatuvar sitokinlerden biridir. Ge ve ark., böbrek fonksiyon bozukluğunda IL-17A'nın vasküler inflamasyon ile ateroskleroz gelişiminde önemli rol oynadığını göstermişlerdir.<sup>5</sup> Bununla birlikte IL-17A ile ateroskleroz patogenezi ve akut koroner sendrom arasında çelişkili sonuçlar da mevcuttur.<sup>6</sup> Özellikle bizim bilgilerimize göre literatürde erken yaşlarda gelişen akut koroner sendrom ile IL-17A arasında ilişkiyi gösteren herhangi bir veri bulunmamaktadır.

Bu çalışmada, genç yaşta akut koroner sendrom tanısı konulan hastalarda Serum IL-17A düzeyinin belirlenmesi amaçlanmıştır.

## GEREÇ VE YÖNTEMLER

Çalışmamız ileriye dönük, gözlemsel olarak tasarlandı. Aralık 2013-Ocak 2015 tarihleri arasında hastanemiz acil servisine başvuran ve akut koroner sendrom tanısı alan 45 yaş altında ardışık seçilen 45 (35 erkek, 10 kadın, ortalama yaş 39,6±3,85 yıl) hasta, hasta grubu olarak alındı. Benzer yaş ve demografik özelliklere sahip olan ve koroner anjiyografisi sonucu normal koroner arter olarak saptanan ve ardışık seçilen 35 (19 erkek, 16 kadın, ortalama yaş 40,1±3,37 yıl) hasta ise kontrol grubu olarak belirlendi. Çalışmaya hasta grubunda 45, kontrol grubunda ise 35 olmak üzere toplam 80 hasta dâhil edildi.

## DIŞLANMA KRİTERLERİ

Çalışmadan dışlanma kriterleri daha önceden koroner arter hastalığı tanısı olması, diabetes mellitus (DM) varlığı, yavaş koroner akım fenomeni, koroner ektazi, musküler bridge, konjestif kalp yetmezliği, valvüler kalp hastalığı, kardiyomiyopati, miyoperikardit, renal disfonksiyon (kreatinin>1,5 mg/dL), kronik karaciğer hastalığı, aktif hepatit, neoplazi, hipotiroidi, hipertiroidi, otoimmün hastalıklar ve aktif enfeksiyon varlığı olarak belirlendi.

Çalışmaya dâhil edilen her hastadan anamnez alındı ve detaylı kardiyovasküler muayene yapıldı. Hasta ve kontrol gruplarının 12 kanallı elektrokardiyogramları çekildi. Tüm hastaların detaylı eko-kardiyografileri yapıldı.

Hasta tanı anında miktarından bağımsız olarak sigara içiyorsa sigara içicisi olarak tanımlandı. Hastaların birinci derece akrabalarında erkekler için 55 yaş altında, kadınlar için 65 yaş altında koroner arter hastalığı saptanmışsa, koroner arter hastalığı için aile öyküsü varlığı olarak kabul edildi. Açlık plazma glukozunun 126 mg/dL üzerinde olması veya herhangi bir zamanda bakılan kan şekeri düzeyinin 200 mg/dL'nin üzerinde olması veya hastaların antidiyabetik tedavi alıyor olması DM olarak tanımlandı ve DM tanısı konulan hastalar çalışmadan dışlandı. Hastalarda hipertansiyon varlığı, civalı manometre kullanılarak, istirahat durumunda iken yapılan en az üç farklı ölçümde sistolik kan basıncının ≥140 mmHg veya diyastolik kan basıncının ≥90 mmHg olması olarak tanımlandı. On iki saatlik gece açlığı sonrası alınan serum örneklerinde toplam kolesterol değerinin ≥200 mg/dL veya trigliserid değerinin ≥150 mg/dL olması veya hastanın hâlihazırda antihiperlipidemik ilaç kullanıyor olması hiperlipidemi varlığı olarak tanımlandı.

## HASTA VE KONTROL GRUPLARININ BELİRLENMESİ

Aralık 2013-Ocak 2015 tarihleri arasında hastanemiz acil servisine göğüs ağrısı ile başvuran ve akut koroner sendrom tanısı konulan 45 yaşın altında, ardışık seçilen 45 hastadan prematür akut koroner sendrom grubu oluşturuldu. Hasta grubundakilerin 32'si ST yükselmeli miyokard infarktüsü (STEMI) hastalarından (18'i akut inferior miyokard infarktüsü, 14'ü ise akut anterior miyokard in-

farktüsü) oluşmaktaydı, 13'ü ise ST yükselmesi olmayan miyokard infarktüsü (NON-STEMI) hastalarından oluşmakta idi. Akut koroner sendrom tanısı, miyokard infarktüsünün üçüncü evrensel tanımına göre konuldu.<sup>7</sup> Erken yaşta akut koroner sendrom tanısı konulan hastaların tamamına ilk 12 saat içerisinde koroner anjiyografi yapıldı. Kontrol grubu ise göğüs ağrısı ile kardiyoloji polikliniğine başvuran ve yapılan egzersiz testi sonucunda objektif iskemi saptanan, koroner anjiyografi yapılarak normal koroner arter tespit edilen ardışık seçilen 35 hastadan oluşturuldu.

### KORONER ANJİYOGRAFI

Çalışmaya dâhil edilen tüm hastalara koroner anjiyografi sağ femoral arterden girilerek, standart Judkins tekniği ile yapıldı. Koroner anjiyografi cihazı olarak Simens Axiom-2007 kullanıldı. Tüm hastaların koroner anjiyogramları çalışmadan haberi olmayan deneyimli iki girişimsel kardiyolog tarafından ayrı ayrı değerlendirildi. Koroner arter hastalığı tanımı; sol ana koroner arter, sol ön inen arter, sirkumfleks arter, sağ koroner arterin yanı sıra iyi gelişmiş obtuse marjinal arterleri ve diyagonal arterleri de kapsayan, herhangi bir geniş koroner arterde anjiyografik olarak %20 ve daha fazla darlığın izlenmesi olarak tanımlandı. Normal koroner arter tanımı ise koroner anjiyografide, koroner arter lümeninin tam olarak kontrast madde ile dolması ve koroner arterde herhangi bir duvar düzensizliğinin izlenmemesi olarak tanımlandı. Koroner anjiyografisinde ektazi izlenen, primer yavaş koroner akım fenomeni izlenen ve miyokardiyal köprü izlenen hastalar çalışma dışı bırakıldı.

### SYNTAX SKORLARININ HESAPLANMASI

Prematür hasta grubunda koroner lezyonların yaygınlığını ve karmaşıklığını belirlemek için ise Syntax skoru hesaplandı.<sup>8</sup> Hastaların Syntax skorunun belirlenmesi için "www.syntaxscore.com" adresindeki online hesaplama yazılımı 2.11 sürümü kullanıldı. Hesaplanan Syntax skoru; 22 ve altında olan hastalar düşük Syntax skorlu; 23-32 arasında olan hastalar orta Syntax skorlu; 33 ve üzerinde olan hastalar ise yüksek Syntax skorlu olarak değerlendirildi.<sup>8</sup>

### LABORATUVAR PARAMETRELERİ

Biyokimyasal analizler için saatlik açlığı takiben, 10-12 saatlik bir gecelik açlık sonrası, sabah 08:00-10:00 saatleri arasında, hastaların ön kol venlerinden, vakumlu jelli tüpe oturur pozisyonda 5 mL kan alındı. Alınan kan yaklaşık 30 dakika oda ısısında bekletildikten sonra 1500xg'de 5 dakika santrifüj edildi ve ayrılan serum, analiz gününe kadar -80°C'de saklandı. Diğer tüplerden elde edilen serum örneklerinden aynı gün, rutin biyokimya analizleri Beckman Coulter marka AU5800 model biyokimya otoanalizöründe ve kan sayımı analizi, EDTA'lı tüplere alınan kan örneklerinde Beckman Coulter marka LH 750 model analizörde yapıldı. Serum "high sensitivity" C-reaktif protein (hs CRP) düzeyi ise BNII (Siemens, ABD) cihazında ticari kit kullanılarak nefelometrik yöntemle ölçüldü.

### SERUM İNTERLÖKİN-17A DÜZEYLERİNİN BELİRLENMESİ

Serum IL-17A düzeyinin belirlenmesi için toplanan serum örnekleri çözündürülüp oda sıcaklığına getirildi. Serum IL-17A düzeyleri eBioscience, ABD (Cat No. BMS2017) marka orijinal kitiyle, "Enzyme-Linked Immunosorbent Assay" (ELISA) yöntemi ile üretici firmanın önerilerine uygun şekilde kantitatif olarak belirlendi. Yöntemin intraassay CV değeri %7,1, interassay CV değeri %9,1 idi. Elde edilen sonuçlar pg/mL olarak belirtildi.

Çalışma, hastanemiz etik kurulu tarafından onaylandı (Karar No; 2012/18/03) ve çalışmaya dâhil edilen tüm hastalardan aydınlatılmış onam alındı.

### İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Veriler, Windows (SPSS Inc, Chicago, IL, ABD) SPSS yazılım sürümü 22.0 ile analiz edildi. Verilerin tanımlayıcı istatistiklerinde frekans, oran, ortalama, ortanca, en düşük, en yüksek ve standart sapma değerleri kullanıldı. Değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu one sample Kolmogorov-Smirnov testi ile analiz edildi. Sayısal verilerin analizinde Student's-t independent testi ve normal dağılım göstermeyen sayısal verilerin analizinde ise Mann-Whitney u testi kullanıldı. Kategorik verilerin analizinde ki-kare testi kullanıldı. Korelasyon

analizinde Pearson ve Spearman korelasyon analizleri kullanıldı. İstatistiksel anlamlılık  $p < 0,05$  olarak kabul edildi.

## BULGULAR

Çalışmaya dâhil edilen hastaların kişisel özellikleri, demografik verileri ve laboratuvar parametreleri Tablo 1'de görülmektedir. Yaş, hipertansiyon, hiperlipidemi ve beden kitle indeksi (BKİ) açısından hasta grubu ile kontrol grubu karşılaştırıldığında istatistiksel anlamlılık saptanmadı (hepsi için  $p > 0,05$ ). Hasta grubunda erkek cinsiyet, kontrol grubuna göre daha yüksekti (sırasıyla; 35/10, 19/16,  $p = 0,026$ ) (Tablo 1). Benzer şekilde hasta grubunda sigara içiciliği kontrol grubuna göre daha yüksekti (sırasıyla; 35, 13,  $p = 0,0001$ ) (Tablo 1). Koroner arter hastalığı için aile öyküsü varlığı kontrol grubunda hasta grubuna göre istatistiksel

anlamlı olarak daha yüksekti (Sırasıyla; 17, 8,  $p = 0,003$ ) (Tablo 1).

Prematür akut koroner sendrom grubu ile kontrol grubu laboratuvar parametreleri karşılaştırıldığında; açlık plazma glukozu, total kolesterol, düşük dansiteli lipoprotein (LDL), kreatinin, hemoglobin, trombosit sayısı, lenfosit sayısı açısından her iki grup arasında istatistiksel anlamlılık saptanmadı (Hepsi için;  $p > 0,05$ ) (Tablo 1). Plazma trigliserid düzeyi, beyaz küre sayısı, nötrofil sayısı, nötrofil/lenfosit oranı hasta grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel anlamlı olarak yüksekti (hepsi için  $p < 0,05$ ) (Tablo 1). Fakat plazma yüksek dansiteli lipoprotein (HDL) düzeyi, hasta grubunda kontrol grubuna göre düşüktü (sırasıyla;  $40,1 \pm 8,01$  mg/dL,  $48,1 \pm 12,18$  mg/dL,  $p = 0,001$ ) (Tablo 1).

Yine serum IL-17A düzeyi, prematür akut koroner sendrom gelişen hastalarda kontrol grubuna

**TABLO 1:** Hastaların klinik özellikleri ve laboratuvar parametreleri.

Parametre	Prematür akut koroner sendrom grubu n: 45		Kontrol grubu n: 35		p
	Ortalama±S.S	Ortanca, min.-maks.	Ortalama±S.S	Ortanca, min.-maks.	
Yaş (yıl)	39,6±3,85	-	40,1±3,37	-	0,534
Cinsiyet (n) Erkek/kadın	35/10	-	19/16	-	0,026
Hipertansiyon (n)	11	-	9	-	0,896
Hiperlipidemi (n)	17	-	10	-	0,388
Sigara (n)	35	-	13	-	0,0001
Aile öyküsü (n)	8	-	17	-	0,003
BKİ (kg/m <sup>2</sup> )	26,3±3,31	-	27,8±3,70	-	0,062
Syntax skoru	19,2±9,73	-	-	-	-
Glukoz (mg/dL)	93,4±11,01	-	91,8±10,06	-	0,501
Total kolesterol (mg/dL)	216,7±63,08	-	196,5±45,45	-	0,115
LDL (mg/dL)	137,5±57,9	-	120,0±40,84	-	0,133
HDL (mg/dL)	40,1±8,01	-	48,1±12,18	-	0,001
TG (mg/dL)	192,8±135,39	-	139,9±66,42	-	0,025
Kreatinin (mg/dL)	0,7±0,16	-	0,7±0,18	-	0,457
Hemoglobin (g/dL)	14,2±1,81	-	13,4±2,04	-	0,193
Trombosit x10 <sup>9</sup>	283,6±79,35	-	264,2±64,28	-	0,242
Beyaz küre sayısı x10 <sup>3</sup>	12,1±2,98	-	7,6±2,57	-	0,0001
Nötrofil	8,2±2,71	-	4,5±1,57	-	0,0001
Lenfosit	2,8±1,52	-	2,3±0,72	-	0,109
Nötrofil/lenfosit	3,7±2,43	-	2,0±1,00	-	0,0001
IL-17A (pg/mL)	2,0±1,88	2,76, 0-5,51	0,9±1,86	0,0018, 0-8,46	0,0001
hs-CRP (mg/L)	4,4±5,61	1,78, 0,31-22,2	2,7±6,19	1,23, 0,17-34,6	0,050

BKİ: Beden kitle indeksi; LDL: Düşük dansiteli lipoprotein; HDL: Yüksek dansiteli lipoprotein; TG: Trigliserid; IL-17A: İnterlökin-17A; hs-CRP: Yüksek duyarlılıklı C-reaktif protein.

TABLO 2: Korelasyon analizi sonuçları.

Parametre	Yaş	Cinsiyet	Sigara	HT	HL	AÖ	hs-CRP	Glukoz	LDL	TKOL	TG	HDL	BKİ	Beyaz Küre	Trombosit	N/L	Syntax
IL-17A	r	-0,254	-0,096	0,022	-0,061	-0,091	-0,028	-0,078	0,117	0,050	-0,106	-0,096	0,064	-0,177	-0,207	0,189	-0,019
	p	0,093	0,528	0,884	0,690	0,551	0,612	0,526	0,444	0,744	0,486	0,532	0,676	0,245	0,172	0,214	0,901

IL-17A: İnterlökin-17A; HT: Hipertansiyon; HL: Hiperlipidemi; AÖ: Aile öyküsü; hs-CRP: Yüksek duyarlılık C-reaktif protein; LDL: Düşük dansiteli lipoprotein; TKOL: Total kolesterol; TG: Trigliserid; HDL: Yüksek dansiteli lipoprotein; BKİ: Beden kitle indeksi; N/L: Nötrofil/Lentosit.

göre istatistiksel anlamlı olarak daha yüksekti (Sırasıyla;  $2,0 \pm 1,88$  pg/mL,  $0,9 \pm 1,86$  pg/mL,  $p=0,0001$ ) (Tablo 1). Fakat hs-CRP düzeyi açısından her iki grup arasında istatistiksel anlamlılık saptanmadı (Sırasıyla;  $4,4 \pm 5,61$  mg/L,  $2,7 \pm 6,19$  mg/L,  $p=0,050$ ) (Tablo 1).

Serum IL-17A düzeyi ile yaş, cinsiyet, sigara, hipertansiyon, hiperlipidemi, aile öyküsü, hs-CRP, LDL, total kolesterol, trigliserid, HDL, BKİ, beyaz küre sayısı, trombosit, nötrofil/lenfosit oranı ve Syntax skoru arasında yapılan korelasyon analizi sonucunda; IL-17A düzeyi ile diğer parametreler arasında istatistiksel anlamlı korelasyon saptanmadı (Hepsi için  $p>0,05$ ) (Tablo 2).

## TARTIŞMA

Çalışmamızın en önemli sonucu, genç yaşta akut koroner sendrom geçiren hastalarda serum IL-17A düzeyinin yüksek saptanmasıdır. Bilgilerimize göre, genç yaşta akut koroner sendrom geçiren hastalarda IL-17A düzeyinin araştırıldığı literatürdeki ilk çalışmadır.

İnflamasyon, aterosklerozun birçok aşamasında aktif rol oynamaktadır. Çalışmamız sonucunda elde ettiğimiz yüksek serum IL-17A düzeyi, erken yaşta akut koroner sendrom gelişiminde IL-17A'nın rol oynadığını düşündürmektedir. Çalışmamıza paralel şekilde, Hashmi ve ark. akut koroner sendrom hastalarında IL-17 düzeyini yüksek saptamışlardır.<sup>9</sup> Aynı çalışmada kararlı koroner arter hastalığı olan alt grupta IL-17 düzeyi akut koroner sendrom hastaları gibi yüksek saptanmamıştır.<sup>9</sup> Bu durum, IL-17'nin proinflatuar özelliği ile inflamasyonu tetikleyerek stabil koroner plakların,

rüptüre eğilimli hassas plaklar hâline dönüşmesinde etkin rol oynadığını düşündürmektedir; şöyle ki IL-17, IL-6, tümör nekrozis faktör-alfa (TNF- $\alpha$ ) gibi proinflatuar sitokinlerin üretimini, vasküler inflamasyonda belirgin rol oynayan birtakım kemokinlerin üretimini, özellikle de plak rüptüründe çok önemli rol oynayan matriks metalloproteinaz (MMP)'ların üretimini de indüklemektedir.<sup>10</sup> Benzer şekilde Madhur ve ark., apolipoprotein E eksikliği oluşturularak deneysel ateroskleroz modeli geliştirdikleri farelerde yaptıkları çalışmanın sonucunda; IL-17A'nın vasküler lökosit infiltrasyonunun, vasküler serbest oksijen radikallerinin artışı ile interferon-gama (IFN- $\gamma$ ) üretimini artırarak ateroskleroz patogenezinde önemli rol oynayan vasküler inflamasyon gelişimine yol açtığını göstermişlerdir.<sup>11</sup> Yine benzer şekilde, deneysel ateroskleroz modeli oluşturulan farelerde IL-17A'nın fonksiyonel olarak blokajının ateroskleroz plaklarına inflamatuvar hücre infiltrasyonunu azaltarak, aterosklerotik lezyon gelişimini ve hassas plak gelişimini azalttığı gösterilmiştir.<sup>12</sup>

Bütün bu veriler, IL-17'nin plak stabilizasyonunun bozulmasını sağlayarak hassas plak oluşmasında rolü olduğunu düşündürmektedir. Bizim çalışmamız sonucunda erken yaşta akut koroner sendrom geçiren hastalarda elde ettiğimiz yüksek serum IL-17A düzeyi de IL-17A'nın, koroner plaklarda inflamasyonu tetikleyerek hassas plak şekline dönüşmesini hızlandırmasından kaynaklanıyor olabilir. Böylece bu hastaların aterosklerozun en önemli komplikasyonu olan akut koroner sendromu, normal popülasyona göre daha genç yaşta geçirmelerine IL-17A katkıda bulunuyor olabilir.

Diğer taraftan, IL-17'nin antiaterosklerotik özellik gösterdiğine dair veriler de mevcuttur. Bu ateroprotektif mekanizmalar, IL-17'nin INF- $\gamma$ , IL-5 gibi diğer sitokinlerin regülasyonunu sağlaması, "vascular cell adhesion molecule-1 (VCAM-1)" adezyon moleküllerinin inhibisyonunu sağlaması, adezyon moleküllerinin inhibisyonu sonucu inflammatuar hücrelerin aterosklerotik lezyon bölgesine migrasyonunun azalması olarak sayılabilir.<sup>10</sup> Simon ve ark.'nın akut koroner sendrom geçiren hastalarda yaptığı, geniş kapsamlı bir kayıt çalışmasında; düşük serum IL-17 düzeyleri tekrarlayan miyokard infarktüsü, mortalite gibi majör kardiyovasküler olaylarla ilişkili bulunmuştur.<sup>13</sup> Bu çalışmada, iki yıllık izlem sonucunda tekrarlayan miyokard infarktüsü ve mortalite oranı IL-17 düzeyi düşük olan ve VCAM-1 düzeyi yüksek olan hastalarda en yüksek oranda görülmüştür.<sup>13</sup> Bu durum, IL-17'nin önemli bir adezyon molekülü olan ve vasküler inflamasyon gelişiminde önemli rol oynayan VCAM-1 ekspresyonu üzerinde modülatör özelliği bulunduğunu düşündürmektedir.<sup>10,13</sup> Ayrıca IL-17'nin VCAM-1 ekspresyonu üzerine etkisinin NF- $\kappa$ B aracılığıyla olduğu farelerden yapılan bir çalışmada in vivo ve in vitro olarak gösterilmiştir.<sup>14</sup> Ayrıca *APO-E* ve *IL-17A* genleri baskılanan farelerde yapılan bir diğer çalışmada, aterom plaklarında Tip 1 kollajen ve vasküler düz kas hücrelerinin miktarının azaldığı gösterilmiştir.<sup>15,16</sup> Yani, IL-17A yokluğu aterom plaklarının stabil plaklardan hassas plak formasyonu ile ilişkili gözükmektedir.<sup>15,16</sup> Bu bulgular, IL-17A'nın aynı zamanda antiaterosklerotik özellik gösterdiğini desteklemektedir. Özellikle IL-17A'nın plak stabilizasyonunu sağlamasında, aterom plağında inflamasyon ve hassas plak gelişiminde son derece önemli rol oynayan yardımcı T-hücreleri-1 (Th-1)'ni inhibe etmesi sorumlu tutulmaktadır.<sup>15,16</sup> Bütün bu veriler, IL-17A'nın, ateroskleroz patogenezinde antiaterosklerotik özelliği ile de rol oynayabileceğini düşündürmektedir.

Diğer taraftan Zhang ve ark., yaptıkları bir çalışmada, serum IL-17A ile trombosit agregasyon düzeyini akut koroner sendrom geçiren hastalarda, kararlı koroner arter hastalığı grubuna göre belirgin yüksek saptamışlardır.<sup>17</sup> Aynı çalışmada serum

IL-17A düzeyi ile trombosit agregasyonu arasında anlamlı pozitif korelasyon saptanmış ve in vitro olarak IL-17A'nın, ERK2 sinyal yolunu kullanarak trombosit agregasyonuna neden olduğu gösterilmiştir.<sup>17</sup> Benzer şekilde Maino ve ark., IL-17A'nın trombositlerde ADP'nin indüklediği agregasyonu artırdığını göstermişlerdir.<sup>18</sup> Bu veriler doğrultusunda, bizim çalışmamızda saptadığımız genç yaşta akut koroner sendrom geçiren hastalarda yüksek IL-17A düzeyi, akut koroner sendrom gibi trombojenik olayda IL-17A'nın trombositlerde artan agregasyon eğiliminin göstergesi olabilir. Akut koroner sendrom geçiren hastalardan alınan trombüs örneklerinin değerlendirildiği bir çalışmada, IL-17A'nın infarktüs sonrası bir günü geçmeyen, yani taze trombüs üzerinde ve infarktüs sonrası bir-beş gün arası, yani litik trombüs üzerinde bulunduğu gösterilmiştir.<sup>16,19</sup> Fakat bu çalışmanın ilginç bir sonucu olarak, IL-17A'nın, infarktüs geçirildikten en az beş gün sonra alınan organize trombüs örneklerinde saptanmamasıdır.<sup>19</sup> Bütün bu bulgular, IL-17A'nın miyokard infarktüsünde erken dönemde trombüs gelişiminde etkin rol oynadığını düşündürmektedir. Ayrıca, aynı çalışmada IL-17A'ya paralel olacak şekilde, taze trombüs ve litik trombüs üzerinde de nötrofil yoğunluğu artmış bulunmaktadır.<sup>16,19</sup> Bizim çalışmamız sonucunda, akut koroner sendrom grubunda nötrofil sayısı ve nötrofil/lenfosit oranı kontrol grubuna göre yüksek saptandı. Bilindiği gibi nötrofiller, akut koroner sendrom patogenezinde gerek aterom plağının rüptüründe gerekse trombüs formasyonu gelişiminde çok önemli rol oynamaktadır.<sup>20</sup> Dolayısıyla çalışmamızda akut koroner sendrom grubunda nötrofil sayısının ve nötrofil/lenfosit oranının yüksek saptanması beklenen bir bulgudur. Yılmaz ve ark., ST yükselmesi olmayan miyokard infarktüsü hastalarında nötrofil sayısını ve artan nötrofil/lenfosit oranını koroner trombüs varlığıyla ilişkili bulmuşlardır.<sup>21</sup> Diğer bir çalışmada ise hastaneye başvuru anında alınan kan örneğinden saptanan yüksek nötrofil/lenfosit oranı, akut koroner sendrom hastalarında hastane içi ve altı aylık mortalite ile ilişkili bulunmuştur.<sup>22</sup> Yani nötrofil sayısı, akut koroner sendrom hastalarında, proinflamatuar durum, trombüs yükü ve kötü prognozla iliş-

kili gözükmektedir. Diğer taraftan bizim çalışmamızda saptadığımız yüksek nötrofil sayısının bir diğer nedeni ise IL-17A'nın salgılandığı hücrelerden birinin de nötrofiller olması olabilir.<sup>10</sup> Nitekim taze trombüs ve litik trombüs üzerinde nötrofil yoğunluğunun IL-17A ile paralel şekilde artması da nötrofillerin IL-17A'nın kaynak hücrelerinden biri olduğunu desteklemektedir.<sup>16,19</sup> Bizim çalışmamızda hasta grubunda saptadığımız yüksek IL-17A serum düzeyi, yüksek nötrofil sayısı ve yüksek nötrofil/lenfosit oranı bu sonuçlarla uyumlu gözükmektedir.

Çalışmamızın bir diğer ilginç sonucu, genç yaşta akut koroner sendrom geçiren hastalarla kontrol grubu arasında hs-CRP açısından istatistiksel anlamlılık saptanmamasıdır ( $p=0,050$ ). Hâlbuki hasta grubunda hs-CRP düzeyi kontrol grubuna göre yüksekti, fakat bu durum istatistiksel sonuca yansımada. Bunun en önemli nedeni; özellikle kontrol grubunun hasta sayısının az olması olabilir. Çalışmamızın dikkate değer bir diğer sonucu ise aterosklerozun yaygınlığı ve karmaşıklığını gösteren Syntax skoru ile IL-17A düzeyi arasında herhangi bir korelasyon saptanmamasıdır. Bu durum, hasta sayımızın az olması ile özellikle çalışmaya dâhil edilen hastaların ortalama Syntax skorlarının düşük çıkmasından kaynaklanabilir.

Bizim çalışmamızın bazı kısıtlılıkları vardır. En belirgin kısıtlılık hasta sayısının az olmasıdır. Çalışmamızda hasta sayısının az olmasının nedeni, başta DM varlığı olmak üzere dışlanma kriterlerinin geniş tutulmasıdır. Çalışmamızın diğer bir kısıtlılığı ise hastalara uygulanan perkütan koroner girişim veya koroner arter köprüleme ameliyatı başarısı ile IL-17A düzeyi arasındaki ilişkinin değerlendirilmesidir. Ayrıca, IL-17A ile ilgili seri ölçüm yapılmayarak tek bir ölçüm yapılması, bu hastaların hastane içi, erken ve geç dönem mortaliteleri ile IL-17A düzeyi arasında prognostik ilişkinin belirlenmemesi de bir diğer önemli kısıtlılık olarak görülebilir. Akut koroner sendrom hastalarında trombüs yükü ile serum IL-17A düzeyi arasındaki ilişkinin belirlenmemesi de bir diğer kısıtlılık olarak değerlendirilebilir. Diğer taraftan hastalarda IL-17A'nın yanı sıra diğer proinflatuar ve antiinflatuar sitokinlerin serum düzeylerinin değerlendirilmemesi de çalışmamızın önemli bir kısıtlılığıdır.

## SONUÇ

Bizim çalışmamızda prematür akut koroner sendrom geçiren hastalarda serum IL-17A düzeyi yüksek saptandı. Erken yaşta gelişen akut koroner sendrom ve IL-17A arasındaki ilişkinin daha net olarak ortaya konulabilmesi için geniş kapsamlı çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

## KAYNAKLAR

1. Ravi Kanth VV, Prakash GJ, Naik S, Kabra N, Sujatha M. Premature coronary artery disease: role of free radical nitric oxide. *Indian Heart J* 2008;60(1):45-9.
2. Linden F, Domschke G, Erbel C, Akhavanpoor M, Katus HA, Gleissner CA. Inflammatory therapeutic targets in coronary atherosclerosis-from molecular biology to clinical application. *Front Physiol* 2014;5:455.
3. Tsiantoulas D, Diehl CJ, Witztum JL, Binder CJ. B cells and humoral immunity in atherosclerosis. *Circ Res* 2014;114(11):1743-56.
4. Kolls JK, Lindén A. Interleukin-17 family members and inflammation. *Immunity* 2004;21(4):467-76.
5. Ge S, Hertel B, Koltsova EK, Sörensen-Zender I, Kielstein JT, Ley K, et al. Increased atherosclerotic lesion formation and vascular leukocyte accumulation in renal impairment are mediated by interleukin-17A. *Circ Res* 2013;113(8):965-74.
6. Taleb S, Tedgui A, Mallat Z. IL-17 and Th17 cells in atherosclerosis: subtle and contextual roles. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2015;35(2):258-64.
7. Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, Simoons ML, Chaitman BR, White HD, et al; Joint ESC/ACCF/AHA/WHF Task Force for Universal Definition of Myocardial Infarction. Third universal definition of myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2012;60(16):1581-98.
8. Serruys PW, Morice MC, Kappetein AP, Colombo A, Holmes DR, Mack MJ, et al; SYN-TAX Investigators. Percutaneous coronary intervention versus coronary-artery bypass grafting for severe coronary artery disease. *N Engl J Med* 2009;360(10):961-72.
9. Hashmi S, Zeng QT. Role of interleukin-17 and interleukin-17-induced cytokines interleukin-6 and interleukin-8 in unstable coronary artery disease. *Coron Artery Di* 2006;17(8):699-706.
10. Liuzzo G, Trotta F, Pedicino D. Interleukin-17 in atherosclerosis and cardiovascular disease: the good, the bad, and the unknown. *Eur Heart J* 2013;34(8):556-9.
11. Madhur MS, Funt SA, Li L, Vinh A, Chen W, Lob HE, et al. Role of interleukin 17 in inflammation, atherosclerosis, and vascular function in apolipoprotein e-deficient mice. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2011;31(7):1565-72.
12. Erbel C, Chen L, Bea F, Wangler S, Celik S, Lasitschka F, et al. Inhibition of IL-17A attenuates atherosclerotic lesion development in apoE-deficient mice. *J Immunol* 2009;183(12):8167-75.

13. Simon T, Taleb S, Danchin N, Laurans L, Rousseau B, Cattani S, et al. Circulating levels of interleukin-17 and cardiovascular outcomes in patients with acute myocardial infarction. *Eur Heart J* 2013;34(8):570-7.
14. Taleb S, Romain M, Ramkhalawon B, Uytendhove C, Pasterkamp G, Herbin O, et al. Loss of SOCS3 expression in T cells reveals a regulatory role for interleukin-17 in atherosclerosis. *J Exp Med* 2009;206(10):2067-77.
15. Danzaki K, Matsui Y, Ikesue M, Ohta D, Ito K, Kanayama M, et al. Interleukin-17A deficiency accelerates unstable atherosclerotic plaque formation in apolipoprotein E-deficient mice. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2012;32(2):273-80.
16. Su SA, Ma H, Shen L, Xiang MX, Wang JA. Interleukin-17 and acute coronary syndrome. *J Zhejiang Univ Sci B* 2013;14(8):664-9.
17. Zhang S, Yuan J, Yu M, Fan H, Guo ZQ, Yang R, et al. IL-17A facilitates platelet function through the ERK2 signaling pathway in patients with acute coronary syndrome. *PLoS One* 2012;7(7):e40641.
18. Maione F, Cicala C, Liverani E, Mascolo N, Perretti M, D'Acquisto F. IL-17A increases ADP-induced platelet aggregation. *Biochem Biophys Res Commun* 2011;408(4):658-62.
19. de Boer OJ, Li X, Teeling P, Mackaay C, Ploegmakers HJ, van der Loos CM, et al. Neutrophils, neutrophil extracellular traps and interleukin-17 associate with the organisation of thrombi in acute myocardial infarction. *Thromb Haemost* 2013;109(2):290-7.
20. Soehnlein O. Multiple roles for neutrophils in atherosclerosis. *Circ Res* 2012;110(6):875-88.
21. Yilmaz M, Tenekecioglu E, Arslan B, Bekler A, Ozluk OA, Karaagac K, et al. White blood cell subtypes and neutrophil-lymphocyte ratio in prediction of coronary thrombus formation in non-ST-segment elevated acute coronary Syndrome. *Clin Appl Thromb Hemost*. 2013 Nov 6. [Epub ahead of print]
22. Tamhane UU, Aneja S, Montgomery D, Rogers EK, Eagle KA, Gurm HS. Association between admission neutrophil to lymphocyte ratio and outcomes in patients with acute coronary syndrome. *Am J Cardiol* 2008;102(6):653-7.